

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR
Jean-Paul VERVIALLE
Né le 24 avril 1930, à Brive, (Corrèze)

Présentée et soutenue publiquement le 9 juin 1960

**Traitement local
des épithéliomas baso-cellulaires
et des dermatoses précancéreuses
par la n-désacetylthiocolchicine
en vecteurs pénétrants**

Président : M. DEGOS, Professeur

1960

TYPOGRAPHIE DU COLLÈGE D'ENSEIGNEMENT TECHNIQUE
COLOMBES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553817_0022

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR
Jean-Paul VERVIALLE

Né le 24 avril 1930, à Brive, (Corrèze)

Présentée et soutenue publiquement le 9 juin 1960

**Traitement local
des épithéliomas baso-cellulaires
et des dermatoses précancéreuses
par la n-désacetylthiocolchicine
en vecteurs pénétrants**

Président : M. DEGOS, Professeur

1960

TYPOGRAPHIE DU COLLÈGE D'ENSEIGNEMENT TECHNIQUE
COLOMBES



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BROCO (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALIER (P.), DEBRÉ (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LÉVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LÈPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHEL (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN Léon BINET, *membre de l'Institut*
ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

Anatomie.....	MM.	CORDIER (G.)
Anatomie (chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)	
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)	
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)	
Bactériologie	FASQUELLE (R.)	
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)	
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)	
Biologie médicale	FAUVERT (R.)	
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)	
Clinique carcinologique (Inst. G.-Roussy)	REDON (H.)	
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)	
Beaujon	SICARD (A.)	
Cochin	QUÉNU (J.)	
Cliniques chirurgicales ... {	Hôtel-Dieu	MÉNÉGAUX (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)	
Salpêtrière	MOULONGUET (P.)	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE-D'AUBIGNÉ (R.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)	
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLAREF (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St ^e -Anne)	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)	
Broussais	GENNES (L. DE)	
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Cliniques médicales {	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Lariboisière	SOUlié (P.)	
Pitié	DREYFUS (G.)	
St-Antoine	KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (H.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Baudelocque	LACOMME (M.)	
Cliniques obstétricales ... {	Port-Royal	N...
Tarnier	VARANGOT (J.)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)	
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)	
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)	
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique urologique (Cochin)	FÉY (B.)	
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)	
Embryologie	GIROUD (A.)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...	
Histologie	VERNE (J.)	

Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N....
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Médecine du travail ...	ALBAHARY (C.)
Anatomie pathologique.	GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle}) (P.) pr. s. ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Neuro- chirurgie	DAVID (M.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.) NÉVOT (A.) pr. s. ch.	Neurologie ...	LHERMITTE (F.)
Bactériologie .	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) DESGREZ (P.) pr. s. ch.	Obstétrique...	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Biochimie médicale	POLONOSKI (J.) m. conf. SCHAPIRA (G.) m. conf.	Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) m. conf.	Orthopédie ...	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Carcinologie ..	DENOIX (P.) MATHE (G.)	Oto-rhino- Laryngologie	DEBAIN (J.)
Dermato-syphi- ligraphie.....	DUPERRAT (B.)	Parasitologie..	BRUMPT (L.C.) pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Electro- Radiologie...	LEDoux-LEBARD (G.)		BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Embryologie .	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)	Pathologie chirurgicale .	
Hématologie ..	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) COUJARD (R.) pr. s. ch.		
Histologie	MARois (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie ...	CORNET (A.) BOYER (J.) pr. s. ch.		
Hygiène.....	CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Maladies infectieuses ..	BASTIN. (R.) DUPONT (V.) DEROBERT (L.) pr. s. ch.	Pathologie expérimentale.	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LIEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHE (G.)
Médecine légale	HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		

	MM.		MM.
	AUSSANNAIRE (M.)		LEVY (M ^{lle} J.),
	BOUR (H.)	Pharmacologie	pr. s. ch.
	BOUVIER (J.)		BOISSIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)		LECHAT (P.)
	BRICAIRE (H.)		
	BRISSAUD (H.)	Physiologie ..	PARROT (J.),
	BROCARD (H.)		pr. s. ch.
	BUGE (A.)		DEJOURS (P.)
	CASTAIGNE (P.)	Physique	GOUGEROT (L.),
	m. conf.	médicale	m. conf.
Pathologie	CATINAT (J.)	Pneumo	
médicale	CONTAMIN (F.)	phtisiologie ..	KREIS (B.)
	COURY (C.)	Psychiatrie ..	PICHOT (P.)
	FREZAL (J.)	Psychiatrie	
	HOUSSET (E.)	infantile.....	DUCHÉ (D.)
	LAROCHE (Cl.)	Rhumatologie.	DELBARRE (F.)
	LESOBRE (R.)		CERNÉA (P.)
	MACREZ (C.)	Stomatologie .	CHAPUT (M ^{me} A.),
	NICK (J.)		m. c. agr.
	PEQUIGNOT (H.)		GRELLET (M.)
	m. conf.	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
	ROYER (P.)		LAMOTTE (M.)
	WOLFROMM (R.)	Urologie	QUENU (L.)
Pédiatrie	JOSEPH (R.)		
Puériculture .	MANDE (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKI (C.)		
	ROSSIER (A.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
	ABOULKER (P.)		GRASSET (J.)
	AMELINE (A.)	Clinique	LEPAGE (F.)
	HUGUIER (J.)	obstétricale...	MAYER (M.)
	LÉGER (L.)		MERGER (R.)
	OLIVIER (C.)		RAVINA (J.)
Clinique	PADOVANI (P.)		
chirurgicale .	POILLEUX (F.)	Clinique	
	ROUX (M.)	ophtalmo-	DESVIGNES (P.)
	VERNE (J.-M.)	logique.....	OFFRET (G.)
	HAGUENEAU (J.)		
	pr. s. ch.	Clinique oto-	
	BOUDIN (G.)	rhino-laryn-	
	CONTE (M.)	gologique....	MADURO (R.)
Clinique	DOMART (A.)		
médicale	MILLIEZ (P.)	Clinique pédia-	
	PERRAULT (M.)	trique et pué-	LAPLANE (R.)
	RAMBERT (P.)	riculture	
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)	Clinique	
Clinique neuro-		psychiatrique	BARUK (H.)
rumato-			
logique.....	SÈZE (S. DE)	Clinique uro-	KUSS (R.)
		logique.....	

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	M ^{me} BEURLAND (H.)
	M ^{lle} CHAINTREUIL (G.)
	M ^{lle} HURÉ (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	M ^{lle} DUMAITRE (P.)
	M ^{lle} GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	M ^{me} CONTET (J.)
	M ^{lle} LAURENT (H.)
	M ^{lle} LE NOIR (G.)
	M ^{lle} QUIÈVREUX (E.)

AUX MIENS,

A MES AMIS,

A MES CAMARADES.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEGOS

qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUPERRAT

qui nous a enseigné la dermatologie, et a manifesté à notre égard une sollicitude bienveillante tout au long de nos études en cette matière.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BASSET

qui nous a appris à aimer la dermatologie, et qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MONFORT

dont l'aide amicale nous a été précieuse pour la réalisation de ce travail.

INTRODUCTION

L'exploitation des propriétés antimitotique de la colchicine, connues surtout depuis DUSTIN, a suscité des publications innombrables sur le traitement des tumeurs malignes par cet alcaloïde, administré tant par voie générale que par voie locale.

A l'époque où la chimiothérapie des tumeurs connaît un regain d'intérêt, un aperçu bibliographique va nous permettre de tenter de faire le point, avant d'exposer nos expériences personnelles.

En cancérologie générale, les appréciations divergent, mais deux certitudes subsistent : d'une part, l'activité, même passagère, de la drogue ne va pas sans l'emploi de doses très élevées. D'autre part, et en corollaire, il faut tenir compte de la toxicité du produit (surtout sur le plan hématologique). C'est payer, comme fréquemment en thérapeutique, l'efficacité par des inconvénients que certains jugent rédhibitoires.

Pour les cancers cutanés, il en va différemment. Les dermatologistes ont pu traiter par la colchicothérapie locale (onguents et solutions) des épithéliomas de la peau de types divers, ainsi qu'en témoigne une abondante littérature. Cette thérapeutique, affranchie ici des dangers de la voie générale, a conduit à des conclusions réservées, certains dermatologistes prenant même position contre la méthode.

En effet, concilier toxicité, concentration et efficacité n'est pas chose aisée.

Par le jeu savant des atomes et des liaisons, les chimistes ont découvert de nombreux dérivés colchicinaux, Substance F et N-Désacétylthiocolchicine en particulier, moins toxiques que la colchicine, mais douées d'une activité comparable.

Parmi d'autres, tout en restant dans le cadre de la thérapeutique locale, nous avons étudié, avec le Pr BASSET, l'action de la N-Désacétylthiocolchicine (ou R 261), sur divers épithéliomas cutanés. Nous faisons état de six observations qui nous enseignent combien il faut être circonspect dans l'appréciation des résultats : en fin de traitement, sur

des aspects cliniques très valables, le microscope n'avait pas le même optimisme. Constamment des biopsies, après traitement, de cicatrices d'apparence anodine, nous révélaient la persistance de boyaux néoplasiques en profondeur.

Le P^r BASSET avait alors pensé qu'au principe de concentration devait s'adjoindre la notion de pénétration de la N-Désacétylthiocolchicine.

C'est pourquoi, sous sa direction, nous avons essayé, sur une série de vingt six cas d'épithéliomas cutanés et de dermatoses précancéreuses, des applications locales de R 261 dans un vecteur transcutané comme en utilise couramment la thérapeutique moderne, ceci grâce à l'obligeance des laboratoires Roussel.

Nous exposons le détail de ces vingt-six observations, avec l'évolution du traitement et les résultats obtenus.

Après les commentaires qu'inspirent ces essais, nous nous efforcerons de conclure en assignant à la méthode, dans le cadre du traitement des épithéliomas cutanés, une place que nous croyons précise, à l'heure actuelle.

HISTORIQUE ET PRÉDÉCESSEURS

Connue de longue date pour son action dans le traitement de l'accès aigu de goutte, étudiée par de nombreux auteurs dont PELLETIER et CAVENTOU, ainsi que GEIGER et HESSE, la colchicine fut obtenue à l'état cristallisé par HOUDE en 1884.

Mais ce n'est que beaucoup plus tard que fut reconnue l'action du poison sur l'édifice cellulaire et étudiée par nombre de chercheurs. Parmi eux il faut citer : HAVAS, LITS, LUDFORD, LEVINE, CLEARINK, AMOROSO, PEYRON, SENTEIN.

Déjà en 1908, DIXON et MALDEN (21) avaient fait la première étude histologique de l'action de la colchicine, mais limitée au sang et à la moelle osseuse, montrant, après une phase de leucopénie transitoire, une leucocytose avec passage de tous les éléments de la moelle osseuse dans la circulation sanguine. Leurs travaux furent corroborés plus tard par l'école de Bruxelles avec DUSTIN.

C'est en effet surtout à DUSTIN (23-28) que l'on doit l'essentiel de nos connaissances sur l'action antimitotique de la colchicine. Résumons ses principales observations :

1° Après avoir sacrifié une souris ayant reçu en injection un dixième de milligramme de colchicine, DUSTIN remarque que tous les organes en activité sont criblés de cinèses anormales : tout se passe comme si la colchicine inhibait le fuseau chromatique, les chromosomes stagnant immobiles dans une masse amorphe dépourvue de chondriocontes ;

2° A la suite d'expériences sur le sarcome greffé S 37 de la Souris, DUSTIN conclut :

— A la quatrième heure qui suit le contact avec la colchicine, il y a une stimulation violente et fugace des mitoses ;

— Ces mitoses vont se poursuivre jusqu'à la neuvième heure (index caryocinétique maximum), auquel moment les prophases sont en nombre considérable. Puis il se produit un arrêt général des cinèses au stade métaphase;

— Dans les quarante-huit heures qui suivent, l'examen des coupes montre l'évolution de ces mitoses bloquées en métaphase :

— ou bien il y a nécrose du noyau (pycnose), la mort cellulaire s'ensuivant rapidement (cytolyse);

— ou bien il y a échappement d'anaphases et continuation du cycle caryocinétique.

L'évolution ultérieure des cellules intoxiquées semble subordonnée aux doses employées :

— Les concentrations ont-elles été fortes, les mitoses suspendues au stade métaphase, vont s'arrêter du fait de la prolongation anormale de cette phase, et le noyau entre en pycnose;

— Mais si les quantités de poison ont été faibles, la métaphase prolongée ne sera en fait qu'une mise en sommeil du noyau dont le réveil sera marqué par la suite de l'anaphase et de la télophase normales, et le cycle mitotique sera réouvert. Ce sera alors la reviviscence des cinèses, déjà stimulées par l'action primitive de la colchicine.

DUSTIN pensera avec juste raison que les doses faibles de colchicine sont excito-mitotique. Dans le règne végétal il verra même des reconstitutions polyploïdes, départ d'une lignée de mutants ayant perdu leur structure génotypique sous l'influence de la colchicine.

Enfin DUSTIN insistait sur le tropisme électif de la colchicine pour les cellules jeunes, actives, en perpétuel remaniement nucléaire, permettant de « révéler » les cellules en imminence de division indirecte.

AMOROSO (2) en 1935 notait que les tumeurs irradiées des malades souffrant de goutte et traités par la colchicine décroissaient rapidement et notablement en volume. Il injecta de petites doses de colchicine, tous les deux jours pendant deux semaines à des souris porteuses de tumeurs greffées : chez les deux-tiers des souris les tumeurs disparurent durant cette période, et chez le reste, seuls persistaient de petits nodules.

CLEARKIN (16) de son côté concluait que la colchicine aux doses utilisées n'avait pas d'effet inhibiteur sur la pousse du sarcome de la Souris S 37 *in vivo*. Par contre la poussée *in vitro* de la tumeur obtenue d'un animal traité par la colchicine était inhibée. Mais il observait des récidives vingt-huit heures après le blocage métaphasique des mitoses cancéreuses.

LITS (64-66) dépassait chez la Souris huit fois sur onze la dose minima mortelle pour obtenir une fonte nécrotique des tumeurs qu'il n'avait pas pu obtenir avec des doses moindres.

Il apparait donc que l'effet cancéricide de la colchicine n'est obtenu qu'aux doses très fortes, de faibles quantités étant excito-mitotiques.

Cependant certains auteurs, notamment LUDFORD (67-69) et SENTEIN (88-91) sont en désaccord avec DUSTIN sur ce point :

LUDFORD nous dit que la stimulation du premier stade n'existe pas ; seule l'accumulation sur les coupes des prophases bloquées donne l'impression du déclenchement massif des mitoses ;

SENTEIN qui constate l'abaissement des prophases sur ses préparations conclut plutôt à leur inhibition qu'à leur stimulation, et il dit que le blocage de la mitose est d'autant plus précoce que la dose de colchicine a été plus forte. Il fera aussi cette remarque importante : en dehors de la question de concentration le contact entre la colchicine et le noyau doit être prolongé pour obtenir le blocage de la mitose.

Il nous faut citer aussi PEYRON (75-78) qui est parvenu à la guérison complète et rapide de la tumeur de Shope du Lapin.

Quant à la reviviscence polyploïde, elle n'a jamais été observée chez les vertébrés supérieurs, nous rapporte SENTEIN. Il cite à ce propos l'expérience de COMANDON et FONTBRUNE qui ont provoqué une structure polyploïde chez l'Amibe par des micro-injections de colchicine.

Ces divergences de vues trouvent peut-être une explication dans le fait que les espèces biologiques utilisées varient avec chaque expérimentateur. Car, GRAVILOV (34) insiste sur ce point, les réponses du noyau à l'agression du poison varient avec les espèces ou races, animales ou végétales.

L'unanimité s'est faite cependant sur la propriété fondamentale de la colchicine : aux doses suffisantes, c'est un poison caryoclasique.



La connaissance de ces travaux fait mieux comprendre l'hésitation des cliniciens soucieux d'un traitement efficace et dépourvu de nocivité des cancers.

En cancérologie générale les essais furent nombreux.

SEED, SLAUGHTER et LIMARZI (87) traitent des cancéreux inopérables et observent la fonte partielle des tumeurs (qui récidiveront à un rythme accéléré). Mais certains de leurs malades succombent à une intoxication colchicinique suraiguë.

JEAN-BERNARD (9) a vu la moelle d'une leucémie aiguë bouleversée par des injections intra-médullaires de colchicine, avec en particulier disparition de la leucoblastose,

THIERS et RACOUCHOT (93), ISCH-WALL (51), rapportent des cas de lymphogranulomatose maligne dont les signes généraux et le prurit ont été améliorés par la colchicine intra-veineuse.

LENÈGRE et SOULIÉ (58) ont eu de bons résultats dans des cas de tumeurs ganglionnaires.

HUANT (48-49), MALLET et LE CAMUS (70) associent l'injection de colchicine à la radiothérapie, montrant que la phase d'excitation mitotique qui précède l'arrêt de la caryocinèse augmente la radio-sensibilité des cellules cancéreuses.

Mais les résultats discutables, obtenus parfois au prix de troubles toxiques graves (SEED, SLAUGHTER et LIMARZI) ont attiré l'attention sur les dangers de la méthode. Il ne faut pas oublier non plus l'action de la colchicine sur la formule blanche (agranulocytose).

En dermatologie ces inconvénients sont moins à considérer. Un traitement local, sur des lésions d'accès facile, permettant une surveillance permanente, est possible. De plus, les contrôles cliniques et histologiques très aisés apportent des précisions plus grandes sur l'effet du traitement. Ceci explique les travaux innombrables se rapportant à l'action de la colchicine sur les tumeurs cutanées, bénignes ou malignes. Le traitement local est le plus utilisé : pommades, solutions, injections *in situ*.

Il nous faut citer : BOURG et P. DUSTIN (12); BRODERSEN et CREMER (13) : (Condylomes vulvaires); RADÆLI (80) : (Épithéliomas cutanés superficiels, traités et guéris par des pommades à 1 et 2 %); PROCHACKI (79) : (Condylomes); LETTRE (59) : Guérison de kératoses pré-épithéliales par des pommades à 0,15 % de colchicine additionnée de bulbo-capnine); NELSON (73-74) : (Traitement d'épithéliomas et de verrues par des injections locales d'une solution à 1 / 1 000).

D'autres cependant trouveront la méthode inutile, ayant obtenu des échecs fréquents. TOURAINE se prononcera contre l'usage de la drogue qu'il juge non seulement inefficace, mais nocive, pouvant activer le progrès du cancer. Ce désaccord peut tenir soit à des concentrations insuffisantes pour certains, soit à des durées de traitement variables d'un auteur à l'autre. De toute évidence, le traitement sera d'autant plus efficace qu'il sera utilisé plus longtemps à des doses suffisantes afin d'obtenir une concentration tissulaire efficiente. Ceci est montré par quatre observations :

a) Observation de CHEVALLIER et COLIN (15) :

Homme de 72 ans atteint d'un vaste épithélioma baso-cellulaire de la nuque, de 15 × 7 cm, vérifié histologiquement. Le traitement consiste en pansements quotidiens imbibés d'une solution physiologique de colchicine à 1 / 1 000.

En 2 mois les 3 / 4 de la lésion avaient disparu. Au bout de 4 mois il ne persistait que quelques îlots non cicatrisés avec des segments de bourrelets en bordure. A la fin du 5^e mois la guérison était acquise.

b) Observation de CHASSEUIL (14) :

Homme de 55 ans ayant subi le traitement classique d'un nœvo-carcinome du mollet (électrocoagulation large, suivie, 6 semaines plus tard d'un curage ganglionnaire). 2 mois après le curage ganglionnaire, apparaissent sur les téguments une centaine de métastases, certaines de la grosseur d'une noix. Le traitement consiste en 6 séries d'injections veineuses de 3 mg de colchicine séparées par des repos de 2 à 3 mois.

Le résultat est remarquable, puisque très rapidement les lésions cutanées disparaissent, laissant des séquelles achromiques planes.

5 mois après la dernière série (ce qui représente une survie appréciable, étant donné le haut potentiel de malignité de cette tumeur), le décès survient par métastase cérébro-méningée.

c) Observation de RUDLOFF (82) :

Il s'agit d'une femme de 82 ans présentant un épithélioma baso-cellulaire de l'aile gauche du nez, débordant largement sur la région malaire et la paupière inférieure. Ces lésions sont au-dessus des possibilités thérapeutiques habituelles (électrocoagulation ou radiothérapie). Le traitement consiste alors en pansements quotidiens avec une pommade contenant 0,5/1 000 de colchicine.

En 2 mois on peut constater que l'extension de la tumeur s'est arrêtée, ce qui incite à un traitement par voie générale (qui sera abandonné sur le désir de la malade).

En 4 mois le traitement local amène la disparition presque totale de la tumeur, au centre de laquelle ne persistent que 2 îlots croûteux, l'un lenticulaire, l'autre miliaire.

d) Observation du Pr. DEGOS (20) :

Malade âgée de 73 ans, présentant un épithélioma ulcéreux de toute la surface du cuir chevelu, atteignant parfois le plan osseux. Traitement : applications quotidiennes de compresses imbibées de colchicine à 1/1 000. Sans surveillance médicale, cet homme a poursuivi, pendant 2 ans, ces badigeons qui ont amené une guérison complète des lésions.

Nous devons insister sur les deux caractères communs à ces quatre observations :

a) Haut potentiel d'évolutivité ou étendue considérable des lésions, les mettant au-dessus des thérapeutiques usuelles ;

b) Longue durée du traitement.

Mais lorsqu'on récapitule les résultats cliniques obtenus par les différents auteurs, on est étonné par la discordance des conclusions. Applications prolongées ou courtes, concentrations faibles ou fortes ont été suivies aussi bien d'échecs que de succès. De plus les tumeurs bénignes semblent mieux avoir réagi à la colchicine que les épithéliomas.

Il semble que les difficultés rencontrées puissent être résolues si on parvient à apporter au contact des tissus tumoraux des quantités suffisantes de produit actif capables de bloquer le processus mitotique, sans léser pour cela le reste de l'organisme. Pour cela deux conditions sont requises :

— absence ou diminution notable de la toxicité ;

— pénétration facile du produit au sein de la tumeur.

Ce sont les deux problèmes que nous allons envisager maintenant.

II

LE PROBLÈME DE LA TOXICITÉ

A. — EFFETS TOXIQUES DE LA COLCHICINE

La toxicité remarquable du Colchique Automal est bien connue depuis l'antiquité. Longtemps abandonnée par la thérapeutique, la drogue ne fut réintroduite qu'au ^{xvi}^e siècle par l'anglais STOCKE dans le traitement de la goutte. Dès le début du ^{xix}^e siècle, de nombreux auteurs expérimentèrent les extraits du Colchique et notèrent avec précision ses effets toxiques. On distingue :

a) *La toxicité aiguë.*

Elle se manifeste par un ensemble de symptômes qui apparaissent après un délai de quatre à six heures (expérience involontaire de HOUDE sur lui-même), et ceci quelle que soit la voie d'introduction (orale, intra-veineuse ou intra-péritonéale), et quelle que soit la dose utilisée. Ce long délai serait dû à l'absorption lente du poison au niveau du tissu nerveux. On observe :

— Sur le système nerveux, une série de phénomènes à prédominance vagale : troubles respiratoires, tachy- puis bradycardie, nausées, vomissements, anorexie, etc.;

— Sur le tube digestif : diarrhée, par inhibition du parasymphatique (DIXON et MALDEN [21]), ou par paralysie capillaire (FUHNER et REHBEIN [32]);

— La diurèse diminue, après une augmentation provisoire;

— Dans le sang on note une hyperleucocytose modérée (de 1 000 à 3 000 éléments par mm³), à laquelle succède une leucopénie progressive qui persiste tant que dure le traitement (DIXON et MALDEN).

Pour JACOBJ (53), la toxicité de la colchicine serait en rapport avec sa transformation en oxycolchicine dans l'organisme des animaux à sang chaud : la Grenouille, insensible à la colchicine, est intoxiquée par l'oxycolchicine.

b) *La toxicité chronique.*

Elle est obtenue par des doses moindres et soutenues. Elle est liée à l'activité antimitotique du produit. Tous les organes peuvent être touchés, mais l'effet le plus tangible est la leucopénie progressive, par atteinte des organes hématopoïétiques, qui peut aboutir à une agranulocytose mortelle.

Au cours d'un traitement général, il est donc nécessaire de contrôler la formule sanguine afin de déceler précocément une agranulocytose. Elle peut céder spontanément avec la suppression du toxique, mais, dépisté tardivement, le phénomène peut devenir irréversible et incurable.

D'autre part, l'élimination du produit est lente, même si le fonctionnement rénal est correct. C'est dire qu'il est nécessaire de s'assurer au départ de l'absence d'une néphrite qui contraindrait absolument le traitement colchicinique.

Par voie locale, les accidents toxiques de l'utilisation de la colchicine sont en général moins à craindre : en effet cette voie convient parfaitement au traitement des tumeurs localisées, car elle permet d'apporter au contact de ces tumeurs les concentrations importantes de colchicine nécessaires à l'obtention d'une action stathmocinétique. Les quantités de produit toxique absorbées par le reste de l'organisme peuvent, dans la plupart des cas, être tenues pour négligeables. Il convient cependant de prendre d'autant plus de précautions que les surfaces à traiter sont plus grandes.

Nous rappellerons à ce propos l'expérimentation de PEYRON, POUMEAU-DELILLE et LAFAY (76), sur la tumeur de Shope du Lapin : ces auteurs observèrent des accidents d'intoxication par l'emploi de pommades à la colchicine à 1/40, et virent même la regression de tumeurs symétriques de celles traitées par les applications locales, ce fait étant dû à la transmission par voie sanguine du toxique.

Il nous faut citer aussi VERMEL et KRAMORENKO (100), qui ont traité un certain nombre d'épithéliomas cutanés par l'Omaïne (ou Désacétylcolchine), alcaloïde extrait du Colchique Automnal, par application de pommade à 1/100. S'ils constatent un appréciable pourcentage de succès (20 % de récidives sur 50 cas traités), ils signalent aussi deux cas de leucopénie, dont une agranulocytose mortelle.

A la lumière de ces faits, la colchicine nous apparait donc comme une médication tentante mais peu maniable. Aussi est-ce vers l'obtention de dérivés moins toxiques que se sont orientés les travaux des chimistes. C'est d'ailleurs ce que DUSTIN entrevoyait dès 1938 : « Les

chimistes ont plus d'une fois réussi à enlever à un corps ses propriétés nuisibles tout en lui conservant l'activité recherchée en thérapeutique ».

Nous citerons donc les travaux de SANTAVY et REICHSTEIN (83-84), de BELLET (8), de VELLUZ et MULLER (98-99), qui ont permis d'envisager de nouvelles perspectives en matière de thérapeutique anti-mitotique.

B. — LES DÉRIVÉS DE LA COLCHICINE

1° Formule chimique.

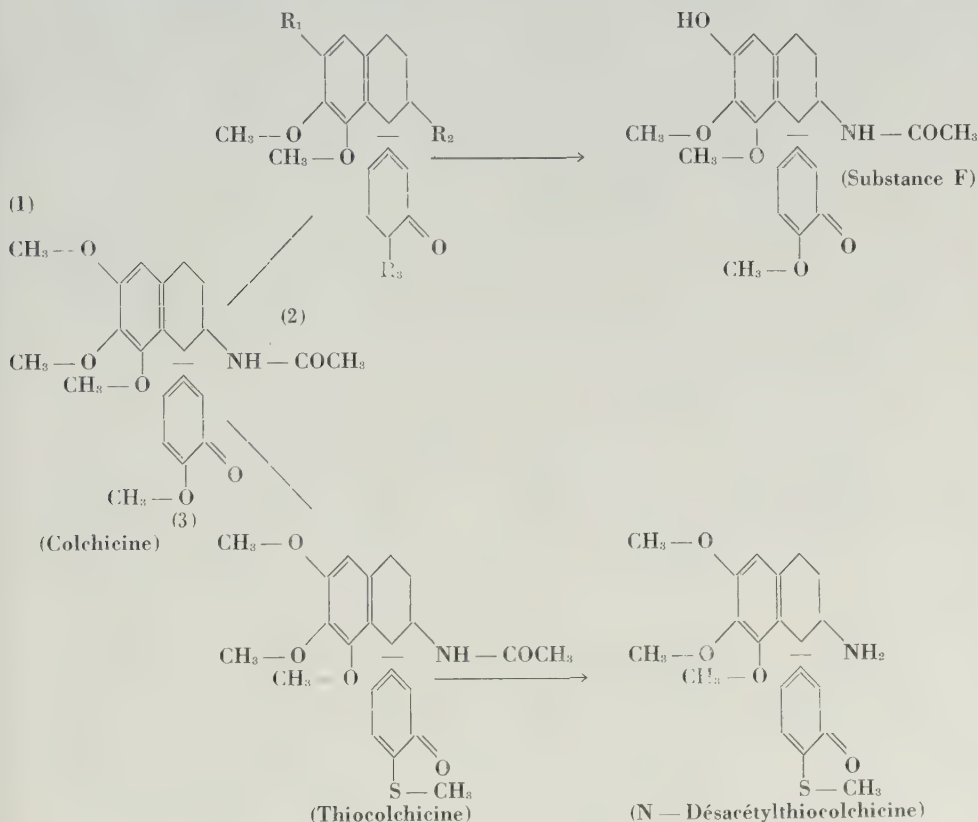
Un nombre important de corps nouveaux ont été créés à partir de la colchicine. Ils en dérivent de deux façons :

— Soit à partir de la colchicine ordinaire :

— par déméthylation en (1) et (3);

— ou par désacétylation en (2);

— Soit à partir de la thiocolchicine, obtenue par échange du groupe méthoxyle ($O-CH^3$) du cycle tropolonique de la colchicine, contre un groupe méthyl-thio ($S-CH^3$).



En France, trois dérivés ont été étudiés en clinique humaine :
 — la 2-Déméthylcolchicine, ou Démécolcine, ou « Substance F », isolée par SANTAVY et REICHSTEIN (83-84);
 — le Colchicoside de BELLET (8);
 — la N-Désacétylthiocolchicine (ou R 21); isolée par VELLUZ et MULLER, objet de notre étude.

2° Pouvoir antimitotique.

Pour chacun de ces produits a été déterminée une « valeur antimitotique utile » définie par le rapport entre la toxicité du produit étudié et son activité antimitotique.

La toxicité est déterminée expérimentalement par la recherche de la dose léthale 50 (D.L. 50) chez la Souris.

L'activité antimitotique est étudiée d'après l'augmentation du nombre des mitoses dans la moëlle osseuse du Rat sous l'effet du produit. Cette plus grande proportion d'éléments en mitose (*au stade métaphase*) est due au fait que l'on a bloqué l'évolution mitotique (anaphase + télophase). On détermine ainsi la dose antimitotique 100 (D.A.M. 100), qui est la quantité de colchicine (ou de produit dérivé) capable de produire 100 mitoses pour 1 000 éléments (JEQUIER, BRANCENI, PETERFLAVI (54).

On obtient ainsi la valeur antimitotique utile égale à D.L. 50 / D.A.M. 100 :

- Colchicine : $2,5 \text{ mg/kg} / 1,1 \text{ mg/kg} = 1,8$;
- Substance F : $16 \text{ mg/kg} / 5,7 \text{ mg/kg} = 2,8$;
- Colchicoside : $280 \text{ mg/kg} / 400 \text{ mg/kg} = 0,7$;
- N-Désacétylthiocolchicine : $210 \text{ mg/kg} / 10 \text{ mg/kg} = 21$.

Nous voyons ainsi que le rapport est très en faveur de cette dernière substance. Cette notion de valeur antimitotique utile est certes très théorique et non exempte de critiques, mais elle permet de classer la N-Désacétylthiocolchicine en tête des dérivés connus actuellement.

3° Applications cliniques.

a) La 2-Déméthylcolchicine (Substance F) :

Expérimentée en premier par MÆSCHLIN (72), puis par d'autres auteurs, sur les leucémies myéloïdes, elle a à son actif quelques rémissions, mais incomplètes et de courte durée.

Dans le domaine dermatologique, il faut citer COTTINI et RANDAZO (18-19) qui rapportent de bons résultats dans dix cas d'épithéliomas basocellulaires, et deux cas (sur quatre) d'épithéliomas spino-cellulaires, soit au moyen d'injections *in situ*, soit par des applications de pomades. TELLO et FERRARIS (92) ont constaté de leur côté, dans des cas d'épithéliomatose et de précancérose par arsenicisme chronique, vingt-neuf guérisons sur trente éléments répartis chez six malades. Par contre DUPERRAT et MONFORT (22) ne signalent que trois succès momentanés sur dix-sept cas traités. Mais ils pensent que la médiocrité de ces résultats tient peut-être à une concentration trop faible (1/1 000)

en Substance F. Citons aussi les travaux de FISCHER (31), SANTOIANNI (85), JACKSON (52).

b) Le Colchicoside :

Il avait suscité quelques espoirs, en raison de sa faible toxicité, mais il s'est avéré inefficace.

c) La N-Désacétylthiocolchicine :

Avant de passer en revue ses principales applications cliniques, nous ferons un rapide exposé de ses principales propriétés.

C. — LA N-DÉSACÉTYLTHIOLCHICINE OU R 261

a) *Chimie.*

Nous avons déjà indiqué sa formule chimique : il s'agit d'un dérivé de la thiocolchicine.

b) *Physiologie.*

Nous n'entrerons pas dans le détail de ses effets physiologiques (voir à ce point de vue la thèse de RICHARD, Paris 1958), qui sont assez voisins qualitativement de ceux de la colchicine.

Toxicité : les signes d'intoxication aiguë sont superposables à ceux observés avec la colchicine, mais les doses employées doivent être de 40 à 100 fois plus importantes.

L'intoxication chronique, par des doses moindres et répétées (2,5 mg/kg/24 h) se manifeste en particulier par une diminution de la leucocytose. Ce phénomène est réversible, suivant de près la cessation du traitement, ce qui amène à conclure à l'absence d'accumulation.

Effets antimitotiques : ils sont difficiles à dissocier qualitativement de l'étude de la toxicité chronique. Ils se manifestent sur tous les organes, et en particulier sur le système hématopoïétique, avec une prédilection pour les cellules de type jeune.

Ils sont moins puissants que ceux de la colchicine (D.A.M. 100 = 10 mg/kg contre 1,1 pour la colchicine) mais demeurent à un taux satisfaisant, ainsi que le prouve le rapport D.L. 50/D.A.M. 100.

De même, au point de vue cytophysiologique, les effets de la N-Désacétylthiocolchicine sont comparables à ceux de la colchicine, ainsi qu'en attestent les travaux de SENTEN (90) sur la segmentation de l'œuf et la spermatogénèse du *Triturus Helveticus*, et de M^{lle} AUBRY et LECHAT (3) sur la glande hermaphrodite de *Limnæ Stagnalis*.

c) *Utilisation en Thérapeutique.*

Des résultats intéressants ont été enregistrés dans le traitement des leucémies myéloïdes (TRUHAUT et SARACINO [94-96]). Dans sa thèse, RICHARD relève dix cas favorables sur dix-sept, se manifestant par un rapide retour à la normale de la numération leucocytaire et un amendement des signes cliniques (en particulier la splénomégalie). Des survies appréciables ont pu être ainsi obtenues. Il faut cependant signaler au cours du traitement l'apparition possible d'une

« crise », avec état de choc, dûe à une dose de charge trop importante.

Par contre les résultats ont été décevants dans les leucémies lymphoïdes et les leucoses aiguës.

La lymphogranulomatose de Hodgkin semble pouvoir bénéficier de la thérapeutique (HUANT [48-49]).

En ce qui concerne le traitement des tumeurs épithéliales, l'action de la N-Désacétylthiocolchicine paraît certaine, mais insuffisante. A ce propos il faut noter une curieuse particularité du produit qui consiste en l'apparition de douleurs paroxystiques, aussi bien au niveau de la tumeur principale que des métastases, dans les minutes qui suivent l'injection par voie veineuse. Ces douleurs ont un caractère parfois tellement aigu, qu'elles nécessitent l'administration d'opiacés, ou même exceptionnellement une anesthésie générale préalable.

Dans tous les cas on doit tenir compte de l'action leucopéniante du R 261 par la surveillance régulière de la formule blanche. La recherche prudente du « seuil » thérapeutique est fondée sur l'apparition des malaises ou des douleurs.

En Dermatologie : DE GRACIANSKY et GRUPPER (39-42) ont obtenu des résultats satisfaisants dans le traitement de mycosis fongoides et d'épithéliomas cutanés : six cas d'épithéliomas ont été traités par des applications larges de pommade à 2,5 pour 1 000. On note la disparition du bourrelet épithéliomateux, une épithélialisation active avec cicatrisation par la périphérie. Mais le cyto-diagnostic, confirmé par l'histologie, montre la persistance de cellules néoplasiques. Un cas d'intolérance est signalé, mais il pourrait être prévenu par l'application d'hydrocortisone autour du placard.

BASSET et MONFORT (5-7) soulignent l'action élective de la N-Désacétylthiocolchicine sur le tissu néoplasique, qui est atteint en totalité au bout de dix jours, la peau saine périphérique étant respectée. A partir du quinzième jour des phénomènes d'intolérance cutanée peuvent apparaître. Au bout de deux mois, il y a guérison apparente complète. Sur trois cas traités, deux vérifications histologiques (le troisième malade ayant refusé) montrent, l'une une guérison, l'autre la persistance de boyaux épithéliomateux. Ils estiment donc qu'il existe une possibilité de guérison totale. Ils ne notent pas en outre d'action sur l'héogramme.

Ultérieurement, trois autres cas, non publiés, que nous eûmes l'occasion de suivre, furent traités de la même manière. C'est donc un total de six cas qui ont été suivis et revus sur une période d'environ un an et demi. Tous, malgré guérison clinique dans les six cas, et histologique dans un (mais biopsie non assez profonde sans doute), récidivèrent. Dans tous les cas biopsiés, on retrouvait, dans une cicatrice d'apparence banale, des boyaux épithéliomateux noyés dans du tissu fibreux.

C'est devant ces échecs que le Pr BASSET envisagea de modifier la méthode en recourant aux solutions pénétrantes. Sept autres cas, que nous publions plus loin, purent en bénéficier, alors qu'ils se trouvaient en cours de traitement par les onguents non pénétrants.

III

LE PROBLÈME DE LA PÉNÉTRATION

C'est un problème d'importance, puisqu'il s'agit de véhiculer le plus efficacement possible le produit actif, la N-Désacétylthiocolchicine, au sein des tissus tumoraux. Il est permis de penser que les nombreux échecs enregistrés jusqu'à présent sont imputables en grande partie à l'absence de pénétration en profondeur de la drogue. De plus, la cicatrisation rapide de la partie superficielle de la tumeur crée un obstacle supplémentaire, empêchant l'action du produit malgré des applications prolongées.

Pour ces raisons, à la demande du Pr BASSET, la N-Désacétylthiocolchicine, ou composé R 261, a été incorporée à divers excipients pénétrants, liquides ou solides, qui sont utilisés par la pharmacopée moderne.

Le problème de la pénétration cutanée est difficile à résoudre, car il découle de la complexité de la nature physico-chimique de la peau. Si en effet elle a pu être considérée globalement comme un « gel protido-lipidique aqueux », la peau n'en constitue pas moins un milieu essentiellement hétérogène : la teneur en lipides ou en eau, le pH, varient avec l'étage considéré.

Les excipients nouveaux, grâce à leurs propriétés physico-chimiques, ont le pouvoir de réduire la tension superficielle, et sont capables de pénétrer à travers l'épiderme d'une façon uniforme, plus ou moins profondément, selon le corps considéré, parfois jusqu'à la basale.

Quant à la pénétration transcutanée, elle ne peut se faire que par le moyen des annexes, glandes sudorales et surtout système pilo-sébacé. A sa partie superficielle, le follicule est rempli d'une substance grasse le sébum, tandis que sa partie profonde, dermique, est constituée par l'assise germinative, très hydratée. Il s'ensuit que les excipients possédant une affinité double, pour l'eau et pour les graisses, sont capables de diffuser dans le derme, après dissolution du sébum et franchissement de l'assise germinative. De là, une redistribution

s'effectue vers la basale et le corps muqueux par voie rétrograde.

La composition des excipients pénétrants cutanés fait appel à un très grand nombre de corps chimiques. Schématiquement on peut distinguer :

a) *Les Liposolvants.*

Ils comprennent un grand nombre de corps appartenant à diverses séries chimiques :

— Hydrocarbures (Saturés aliphatiques en C7-C9, benzéniques, cyclaniques, etc.);

— Alcools : sorbitol, polyéthylène-glycols (qui par polymérisation donnent des carbowax);

— Acides gras : acide stéarique, acide oléique, etc.;

— Esters, nés de la combinaison d'acides gras et d'alcools (glycol, polyéthyléneglycol, sorbitol), réalisant des émulsions plus ou moins stables, nécessitant alors la présence d'un contaminant ou mouillant;

b) *Les Mouillants* (ou agents tensio-actifs).

Ce sont des substances qui, mêlées à un solvant, provoquent un étalement spontané à la surface des solides. Leur molécule possède deux parties, l'une hydrophile, l'autre lipophile, qui leur permet, à la faveur de leur adsorption, d'assurer la transition entre l'eau et les surfaces lipidiques. Ils abaissent d'autre part la tension superficielle. Il en résulte :

— une augmentation de la dispersion des liquides;

— un accroissement de la finesse des émulsions.

On distingue les mouillants anioniques, cationiques, et non-ioniques, ces dernières ayant l'avantage d'être compatibles avec les pH les plus variés. Les mouillants non-ioniques comprennent eux-mêmes :

— les spans, esters partiels d'acides gras et de sorbitan (anhydride du sorbitol);

— les tweens, qui possèdent en plus des chaînes polyoxyéthyléniques.

Deux avantages peuvent être escomptés de l'adjonction d'un produit actif, tel que l'alcaloïde objet de notre étude, à un excipient de type pénétrant :

a) Meilleure pénétration en profondeur du principe actif : le fait de réaliser la dissolution d'un principe actif dans un mélange d'une phase aqueuse et d'une phase lipidique favorise sa pénétration cutanée (VALETTE [97]);

b) Exaltation de l'activité du produit actif : il est possible d'obtenir une activité identique avec des concentrations de cinq à dix fois inférieures, les propriétés diffusantes de l'excipient permettant l'utilisation totale du principe actif. Au contraire, avec un excipient non diffusant, de type vaseline, seule sera active la faible proportion de principe actif se trouvant à la surface de l'excipient.

IV

EXPÉRIMENTATION

Les observations que nous rapportons ici, et auxquelles nous avons partiellement contribué, ont été recueillies d'une part dans le service du Pr BASSET à l'hôpital Léopold-Bellan, d'autre part à l'hôpital Saint-Louis, dans le service du Pr DUPERRAT, sous la responsabilité, dans les deux cas du Dr MONFORT.

Des cancers cutanés de différents types ont été soumis à des applications locales de N-Désacétylthiocolchicine (ou R 261) en solution dans deux sortes d'excipients :

a) Excipient liquide : c'est l'hexomédine transcutanée qui a servi de véhicule;

b) Excipient solide à base de : éthanol, isopropanol, propylène-glycol, carbowax, auxquels étaient adjoints les agents tensio-actifs suivants :

- Neutronyx 600 (ester polyglycolique aromatique) dans un premier groupe;
- Triton X 100 (polyéthoxy éther d'alkylphénol) dans un second groupe.

Concentration.

Le R 261 se trouvait dans la proportion de :

- 0,4 % (observations n° 1 à 19);
- 1 % (du n° 20 au n° 26).

Les cas allant du n° 1 au n° 8 avaient été entrepris avec des excipients non pénétrants. Nous les avons mis aux solutions pénétrantes lorsque nous avons pu disposer de celles-ci.

Conduite du traitement : elle est très simple, consistant en applications quotidiennes (ou bi-quotidiennes) à effectuer par le malade lui-même.

Observation 1. — CRO... Jeanne, 54 ans

20 juin 1956 : Épithélioma baso-cellulaire du nez, confirmé histologiquement (Pr DUPERRAT).

L'application de R 261 en onguent non pénétrant pendant 1 mois et demi amène une guérison clinique remarquable, mais la biopsie montre en profondeur la persistance d'une plage d'épithélioma (24-3-57).

On applique alors le R 261 en solution pénétrante, une fois par jour.

Durée de traitement : 70 jours.

Résultat clinique stable 5 mois après la fin du traitement.

Mais la malade refuse l'examen histologique.

Bonne tolérance du produit au cours du traitement.

Observation 2. — PER... Noël

28 juin 1956 : Épithélioma baso-cellulaire de la tempe (pré-tragien), confirmé histologiquement (Pr DUPERRAT).

Application de R 261 en onguent non pénétrant, pendant 1 mois : le malade n'est revu qu'au bout de 8 mois. À ce moment, la guérison clinique est partielle (persistance d'un bourrelet en fil de fer).

On le met de nouveau au traitement par le R 261, mais en solution pénétrante (27-2-57).

Durée de traitement : 50 jours environ (de façon discontinue).

Guérison clinique apparente (20 novembre 1957).

Histologie douteuse : « sous un derme souvent scléreux, on voit de larges plages inflammatoire qui correspondent à des plages épithéliomateuses très altérées et, semble-t-il, en voie de résorption » (SARACINO).

Bonne tolérance.

Observation 3. — GER... Virginie, 66 ans

6 octobre 1956 : Vaste épithélioma pagétoïde de la région sacrée, contrôlé par la biopsie (DUPERRAT), de 17 × 12 cm.

On applique le R 261 en pommade non pénétrante.

Après 90 jours de traitement on note :

— Amélioration clinique (placard moins infiltré, bourrelet périphérique très aplati) ;

— Bonne tolérance.

On entreprend la *solution pénétrante de R 261*. Après 14 jours on note :

— Amélioration clinique ;

— Mais mauvaise tolérance du produit.

La malade, qui demeure en province, est alors perdue de vue.

Observation 4. — DAL... Jean, 65 ans

16 octobre 1956 : Épithélioma baso-cellulaire tatoué du nez, confirmé par l'histologie (DUPERRAT).

Application du R 261 en onguent non pénétrant. Après 2 mois de traitement on ne note aucune amélioration.

On passe alors à la *solution pénétrante de R 261*, et on observe au bout de 40 jours :

— Affaissement et dépigmentation de la lésion ; mais il persiste un petit bourrelet.

Le traitement est poursuivi pendant 15 jours.

Après 3 mois de recul (novembre 1957) on note :

— Guérison clinique stable, sans nouvelle application de produit ;

— Mais échec histologique (larges plages d'épithélioma baso-cellulaire profondément situées dans un derme scléreux et inflammatoire) ;

— La tolérance du produit a été bonne.

Observation 5. — VIR... Marie, 63 ans

22 octobre 1956 : Épithélioma baso-cellulaire du nez, vérifié par l'histologie.

L'application de R 261 en pommade non pénétrante, pendant un mois amène la guérison apparente au bout de cette période.

Mais récidence clinique 3 mois après la fin du traitement.

Un nouvel essai est tenté avec le R 261 *en solution pénétrante* pendant un mois. 6 mois plus tard on revoit la malade : nouvel échec (persistance d'un bourrelet et d'un petit bourgeonnement).

On fait une autre tentative par le R 261, mais la malade est perdue de vue.

Observation 6. — LUT... Julien, 65 ans

30 octobre 1956 : Épithélioma baso-cellulaire de la racine du nez, vérifié par l'histologie (DUPERRAT).

Mise au traitement par le R 261 en onguent non pénétrant.

Après 40 jours de traitement :

— Amélioration clinique;

— Échec histologique (SARACINO).

On essaye le R 261 *en solution pénétrante*.

Après 30 jours d'application on note :

— Cliniquement : échec (persistance d'un bourrelet);

— La tolérance a été très mauvaise (dermite autour de la lésion ayant nécessité l'hydrocortisone locale).

On tente de poursuivre le traitement, mais le malade est perdu de vue.

Observation 7. — RAC... Auguste, 64 ans

30 octobre 1956 : Épithélioma baso-cellulaire du nez, de type plan cicatriciel. L'histologie, (DUPERRAT), montre un épithélioma de type intermédiaire.

Application de pommade au R 261 non pénétrante, pendant 30 jours :

— Échec clinique (bourrelet évolutif).

L'application d'une *solution de R 261 pénétrante* amène en 14 jours la fonte de tout le tissu tumoral avec limitation nette et rigoureuse à la lésion. Arrêt du traitement.

Après 3 mois de recul on note :

— Guérison clinique complète;

— Mais le contrôle histologique est refusé par le malade;

— Bonne tolérance.

Observation 8. — DRE... Armand, 58 ans

24 novembre 1956 : Papillome verruqueux du cuir chevelu, datant de plus de 2 ans. Histologie (DUPERRAT) : lésion en voie de transformation épithéliomateuse.

Application de R 261 en solution pénétrante pendant 70 jours :

— Cliniquement la guérison semble totale;

— Histologie refusée;

— Tolérance bonne.

Observation 9. — CAR... Germaine, 65 ans

12 mars 1957 : Épithélioma pagétoïde de la pommette gauche. Histologie conforme.

Application de R 261 en solution pénétrante.

La malade, revue au bout de 15 jours, présente une intolérance absolue au produit (R 261, ou excipient ?).

On arrête donc le traitement.

Observation 10. — BRU... Marius, 62 ans

19 mars 1957 : Épithélioma baso-cellulaire de la tempe, à point de départ pilaire (histologie DUPERRAT).

Le traitement consiste en l'application de R 261 dans des vecteurs pénétrants.

Devant l'amélioration remarquable survenue au bout de 20 jours, on arrête le traitement.

Mais on le reprend un mois plus tard, devant la persistance d'un rebord très net malgré l'affaissement presque total de la lésion.

Au bout de 50 jours :

— Amélioration clinique;

— Échec histologique : nappes d'épithélioma (SARACINO, le 18-7-57).

20 novembre 1957 : Rechute. On décide de continuer le traitement encore 15 jours.

On note alors :

— Une ulcération intéressant toute la surface tumorale, de 2 cm de diamètre profonde de 3 mm, avec bourgeons charnus dans le fond;

— Persistance d'un petit bourrelet en bordure;

— Eczéma péri-oculaire et autour de la plaie.

On envisage de revoir le malade par la suite en vue d'un contrôle histologique, mais nous le perdons de vue.

Observation 11. — BER... Albert, 65 ans

10 avril 1957 : Bowen du cuir chevelu, confirmé par l'histologie (DUPERRAT).

Traité par le R 261 en solution pénétrante, pendant 30 jours environ.

Le 25 juillet 1957 on constate :

— Guérison clinique, avec repousse des cheveux au niveau de la lésion;

— Mais refus de la biopsie.

Observation 12. — MAU... Marcel, 55 ans

23 avril 1957 : Épithélioma du nez ulcéré. L'histologie montre un épithélioma intermédiaire sans aucune formation cornée (DUPERRAT).

Traitement par le R 261 en solution pénétrante : au bout de 15 jours, on note une action creusante formidable, mais aussi une réaction d'intolérance péri-focale.

On continue cependant, et le 10 juillet 1957, soit 2 mois et demi après le début du traitement on constate :

— Guérison clinique apparente;

— Échec histologique;

— 3 mois plus tard, récurrence clinique.

Observation 13. — RIO... Raymonde, 43 ans

14 mai 1957 : Épithélioma baso-cellulaire du front, à type d'*ulcus rodens*, de la taille d'une lentille. Diagnostic confirmé (DUPERRAT).

Application de R 261 en solution pénétrante. Durée du traitement : 60 jours environ.

Le 25 septembre 1957, soit 2 mois après la fin des applications on note :

— Cliniquement, aspect global de cicatrice, dont on fait la biopsie-exérèse;

— Histologie suspecte : dans le derme, quelques plages de cellules avec noyau en pycnose; persistance d'une minime plage épithéliomateuse altérée, mais reconnaissable;

— Tolérance bonne.

Observation 14. — RIC... Raphaël, 71 ans

18 mai 1957 : Trichéopithéliome cylindromateux, confirmé par l'histologie (DUPERRAT).

Mis au R 261 pénétrant. Durée de traitement : 45 jours environ.

Un mois après la fin du traitement on note :

- Guérison apparente, cicatrice régulière;
- Échec histologique;
- Tolérance bonne.

Observation 15. — DEC... Jeanne, 77 ans

8 juillet 1957 : Épithélioma baso-cellulaire du nez, à type d'*ulcus rodens*, contrôlé histologiquement (DUPERRAT).

Traitement : application quotidienne de R 261 en solution pénétrante.

Au bout de 3 mois et demi d'application (soit 105 jours environ) on constate :

- Guérison clinique;
- Guérison histologique (Biopsie du 25 février 1958, DUPERRAT);
- Tolérance bonne.

Observation 16. — GOU... Marie, 53 ans

9 août 1957 : Bowen incipiens de la tempe gauche, sur plaque kératosique. Réponse de l'histologie (DUPERRAT) : « superbe cas de Bowen à l'extrême début ».

Mise au R 261 en solution pénétrante au rythme de deux applications quotidiennes.

Malade revue après 20 jours de traitement :

- Très mauvaise tolérance du produit qui a provoqué un placard d'eczéma;
- La malade est adressée au service de radiologie pour radiothérapie de contact.

Elle est revue 6 mois plus tard (pour une autre maladie). Elle n'a pas fait faire de radiothérapie... mais on ne voit plus aucune trace de la lésion (il est probable que le R 261 a une responsabilité dans cette guérison).

Refus de l'examen histologique.

Observation 17. — DES... Léon, 69 ans

3 septembre 1957 : Épithélioma baso-cellulaire, de type plan cicatriciel, de la la région prétragienne gauche, confirmé par l'histologie (DUPERRAT).

Traitement par le R 261 en solution pénétrante. Au bout de 75 jours d'application on constate :

- Guérison clinique;
- Histologie suspecte (revêtement malpighien irrégulier, avec maturations évolutives anormales, mais la basale est intacte au niveau des différentes coupes (SARACINO);
- Bonne tolérance.

Observation 18. — CAL... Georges, 70 ans

6 septembre 1957 : Lésion discoïde pectorale droite faisant discuter un épithélioma pagétoïde ou un Bowen, évoluant depuis 4 ans, entourée d'un semis de petites lésions pigmentées, d'aspect perlé.

La biopsie montre « un superbe épithélioma pagétoïde » (DUPERRAT).

Le traitement consiste en applications de R 261 en solution pénétrante imbibant des compresses. La durée totale a été de 70 jours, avec une interruption de 1 mois.

A la date du 3 janvier 1958 on note :

- Guérison clinique apparente;
- Histologie (24-1-58) : présence dans la basale de grandes cellules vacuolaires

à protoplasme très clair, entourant un gros noyau rond et foncé. La basale ne présente aucun renflement;

— Bonne tolérance.

Observation 19. — KER... Charles, 66 ans

20 septembre 1957 : Épithélioma baso-cellulaire de la pommette gauche, de 1 cm de diamètre. L'histologie (DUPERRAT) confirme le diagnostic.

Mis au R 261 en vecteur pénétrant.

Convoqué le 11 décembre 1957, le malade n'est pas revenu (hospitalisé à Tenon pour congestion pulmonaire), mais il envoie une lettre :

— « ... guérison en 15 jours-3 semaines. Il ne reste plus de traces »;

— Histologie donc invérifiable.

Observation 20. — SAQ... Alexandre, 78 ans

16 novembre 1957 : Épithélioma baso-cellulaire de la tempe droite, de 2 × 4 cm empiétant sur le cuir chevelu. Histologie conforme (DUPERRAT).

Traitement par le R 261 en solution pénétrante. Durée : 30 jours :

— Guérison clinique (recul de 2 mois et demi);

— Refuse la biopsie de contrôle;

— Tolérance bonne.

Observation 21. — RIS... René, 60 ans

3 janvier 1958 : Trichéoépithéliome du vertex, vérifié histologiquement (DUPERRAT).

Le traitement consiste en l'application de R 261 en un vecteur transcutané.

Après 4 mois de traitement en applications locales quotidiennes on constate :

— Guérison *totale* clinique et histologique (DUPERRAT, le 16-5-58);

— Tolérance bonne.

Observation 22. — MAL... Marthe, 39 ans

10 janvier 1958 : Épithélioma baso-cellulaire de la narine droite, contrôlé par l'histologie (DUPERRAT).

Après 60 jours de traitement par le R 261 en solution pénétrante; on constate :

— Échec clinique (action très peu creusante);

— Intolérance (eczéma aigu de l'hémiface) apparue quelques jours avant la cessation du traitement.

Observation 23. — MER... Marcelle, 58 ans

18 janvier 1958 : Épithélioma baso-cellulaire tatoué de la région sous-orbitaire gauche, perlé, datant de 2 ans. L'histologie confirme (DUPERRAT).

On entreprend le traitement par le R 261 dans l'hexomédine transcutanée.

Après 15 jours on note la disparition de la tumeur, remplacée par une ulcération, et la dépigmentation.

Au bout de 60 jours :

— Guérison clinique, mais cicatrice inesthétique dont on fait l'exérèse au bistouri en totalité;

— Histologie du 21 mars 1958 (Pr DUPERRAT) : guérison;

— Bonne tolérance.

Observation 24. — SCH... Jeanne, 69 ans

15 février 1958 : Épithélioma baso-cellulaire de l'angle externe de l'œil gauche. Histologie (DUPERRAT) : épi baso ayant une très nette tendance cicatricielle visible sur la coupe.

Traitement par le R 261 en vecteur pénétrant. Après 50 jours d'applications on constate :

- Échec clinique (persistance de perles, avec cependant une amélioration importante);
- Tolérance mauvaise qui contraint à interrompre le traitement.

Observation 25. — LEG... Marie, 78 ans

4 mai 1959 : Éléments verruqueux à contour serpigneux du dos de la main droite, dont le début remonte à vingt ans par une petite plaque mélanique. L'histologie montre : Bowen typique, avec nombreuses cellules à manteau. (GUILAINE).

Mise au R 261 en solution pénétrante. Après 50 jours, on note :

- Disparition remarquable des placards boweniens;
- Mais eczéma par intolérance (guéri en 8 jours par l'hydro-cortisone locale).

Reprise du traitement pendant 40 jours mais au rythme d'une application tous les 2 jours.

Donc il y a eu au total environ 70 applications de produit :

- Guérison clinique (voir photos);
- Guérison histologique (DUPERRAT; 2-10-59) : voir micro-photos.

Observation 26. — PER... Marie, 76 ans

15 janvier 1960 : Formation tumorale saillante de l'aile gauche du nez. Histologie (DUPERRAT) : Épithélioma baso-cellulaire.

Après 60 jours de traitement par le R 261 on constate :

- Amélioration clinique (diminution de volume);
- Irritation péri-focale apparue quelques jours avant la cessation du traitement qui de ce fait est interrompu.



Aspect clinique d'une maladie de Bowen (cas n° 25), avant et après traitement par le R 261 (79 applications environ). On notera l'effacement complet de la lésion qui fait place à une cicatrice souple.





Aspect histologique chez la même malade, les deux biopsies ayant été effectuées au même endroit :

Aspect typique d'épithélioma de Bowen, évoluant en spino-cellulaire et remarquablement riche en mitoses. Il existe plusieurs exemples de cellules dyskératosiques.



Disparition complète de la structure bowenienne. Disparition de la dyskératose. Persistance d'une simple papillomatose reposant sur des infiltrats dermiques discrets.

(*Histologie Pr. Duperrat.*)

MALADE	FORME CLINIQUE	DURÉE de TRAIT.	RÉSULTATS		TOLÉRANCE	OBSERVATIONS
			CLINIQUE	HISTOLOGIE		
1. CRO	Épi baso	45 j + 70 j	Guérison apparente	Refusée	Bonne	Résultat stable après 5 mois.
2. PER.....	Épi baso	30 j + 50 j	Guérison apparente	Suspecte	Bonne	Applications discontinuées.
3. GER	Épi Baso pagétoïde	90 j + 14	Amélior. sensible		Bonne puis mauvaise	Malade perdue de vue.
4. DAL	Baso Épi tatoué	60 j + 40 j	Guérison apparente	Échec	Bonne	Résultat stable après 3 mois.
5. VIR	Épi Baso	30 j + 30 j	Échec		Bonne	Malade perdue de vue.
6. LUT.....	Épi Baso	40 j + 30 j	Échec		Très mauvaise	Malade perdue de vue.
7. RAC	Épi intermédiaire	30 j + 14 j	Guérison apparente	Refusée	Bonne	Guérison stable après 3 mois.
8. DRE	Kératose pré-épi.	70 j	Guérison apparente	Refusée	Bonne	
9. CAR	Épi Baso pagétoïde	14 j	Échec		Très mauvaise	Poursuite du traitement impossible.
10. BRU	Épi Baso	85 j	Amélior. sensible	Échec	Bonne puis mauvaise	Malade perdue de vue.
11. BER	Bowen	30 j	Guérison apparente	Refusée	Bonne	Reponse des cheveux après 2 mois et demie.
12. MAU	Épi intermédiaire	75 j	Guérison apparente	Échec	Mauvaise	Récidive au bout de trois mois.
13. RIO	Épi Baso	60 j	Guérison apparente	Suspecte	Bonne	

MALADE	FORME CLINIQUE	DURÉE de TRAIT.	RÉSULTATS		TOLÉRANCE	OBSERVATIONS
			CLINIQUE	HISTOLOGIE		
14. RIC	Tricho-épithéliome	45 j	Guérison apparente	Échec	Bonne	
15. DEC	Épi Baso	105 j	Guérison apparente	Guérison	Bonne	R 261 à 0,4 %.
16. GOU	Bowen	20 j	Guérison apparente	Refusée	Très mauvaise	Applications bi-quotidiennes.
17. DES.....	Épi Baso	75 j	Guérison apparente	Suspecte	Bonne	Guérison stable après 6 mois.
18. CAI	Épi Baso pagétoïde	70 j	Guérison apparente	Suspecte	Bonne	
19. KER	Épi Baso	20 j	Guérison apparente	Invérifiable	Bonne	Malade perdue de vue.
20. SAQ	Épi Baso	30 j	Guérison apparente	Refusée	Bonne	Guérison stable après 2 mois et demi.
21. RIS	Tricho-épithéliome	120 j	Guérison apparente	Guérison	Bonne	
22. MAL	Épi Baso	60 j	Échec		Mauvaise	
23. MER	Épi Baso tatoué	60 j	Guérison apparente	Guérison	Bonne	
24. SCH	Épi Baso	50 j	Amélior. sensible		Mauvaise	
25. LEC.....	Bowen	70 app	Guérison	Guérison	Bonne puis mauvaise	Applications d'hydrocortisone en cours de traitement.
26. PER.....	Épi Baso	60 j	Amélior.		Mauvaise	Arrêt du traitement en raison de l'intolérance.

RÉSULTATS ET COMMENTAIRES

Le bilan de l'activité anti-mitotique de la N-Désacétylthiocolchicine en excipients pénétrants peut donc s'établir ainsi :

— Vingt-six observations de dermatoses cancéreuses traitées par le R 261 ont été recueillies. Ces cas se décomposent de la manière suivante :

- Dix-huit épithéliomas baso-cellulaires de types divers;
- Deux trichoépithéliomes;
- Trois maladies de Bowen;
- Deux épithéliomas intermédiaires;
- Une kératose pré-épithéliale.

— *Dix-huit cas de guérison clinique* apparente ont été constatés, avec des temps de recul variables, allant de deux à sept mois après la fin du traitement.

Cependant sur ce nombre, *seules quatre guérisons complètes peuvent être affirmées*, avec contrôle histologique à l'appui : deux épithéliomas baso-cellulaires, un trichoépithéliome, une maladie de Bowen.

Dans sept cas, l'examen histologique de contrôle a été refusé par les malades et, de ce fait, la guérison complète ne peut être affirmée.

Dans quatre cas l'histologie est suspecte, en raison de la persistance de *boyaux épithéliomateux* en voie de nécrose.

Trois échecs histologiques certains : persistance de *boyaux épithéliomateux* dans la cicatrice.

— *Huit cas ont été des échecs cliniques*, ce fait tenant essentiellement à l'intolérance cutanée vis à vis du produit, entraînant l'interruption du traitement. Cependant sur ces huit cas, quatre ont été sensiblement améliorés.

Ce bilan appelle les commentaires suivants :

Nous avons déjà fourni des indications en ce qui concerne le matériel thérapeutique (onguents ou solutions transeutanées contenant le R 261 dans les proportions de 0,4 % et 1 %), et le mode d'utilisation (applications locales, une à deux fois par jour).

Il n'a pas été constaté de troubles toxiques. Des numérations globulaires et des formules sanguines, ainsi que des recherches d'albumine urinaire ont été pratiquées chez nos premiers malades. Ces examens s'étant montrés constamment normaux, il nous a paru superflu de les pratiquer régulièrement. Toutefois, les épithéliomas de grande étendue nécessiteraient une surveillance plus appliquée.

On notera, sur le plan pratique, la forte proportion de l'intolérance cutanée : 38 % des cas traités. La question de l'allergène en cause se pose : excipient ou N-Désacétylthiocolchicine ?

Nous ne pouvons tirer de conclusion en ce qui concerne les excipients divers que nous avons utilisé selon nos disponibilités du moment. Mais il semble bien que les intolérances ont été plus fréquentes avec les solutions à 1 % (57 %), qu'avec celles à 0,4 % (28 %), et nous ne pensons pas que ce fait soit dû au hasard.

La durée du traitement est à remarquer. En effet la durée moyenne se situe aux alentours de soixante-dix jours, ce que nous considérons comme un laps de temps assez long. Il est vrai que les malades, livrés à eux-mêmes, n'ont peut-être pas suivi les directives thérapeutiques. Insistons tout de même sur les difficultés psychologiques d'un traitement aussi prolongé.

L'évolution du traitement est la suivante : après sept à dix jours d'applications locales on observe une ulcération qui, et nous y insistons, est exactement limitée par les contours de la tumeur traitée, respectant la peau saine périphérique, rigoureusement intacte, ce qui montre de façon éclatante le tropisme électif de la N-Désacétylthiocolchicine pour les cellules en mitose.

En cas d'intolérance, l'érythème de pourtour était constitué par une vésiculation, et non une ulcération, facilement traitable par l'hydrocortisone locale.

Vers le onzième jour d'applications commence une période d'épithélialisation qui aboutit à la formation d'une cicatrice fibreuse, vers le vingtième jour en moyenne. Cette réparation précoce a pu être considérée par nous comme un obstacle à la pénétration en profondeur du R 261, lors des applications ultérieures que nous continuons. En ce cas, le R 261 ne s'adresse pas à un tissu entièrement mitotique puisque cicatriciel. Dans tous les cas suivis (18 sur 26), la cicatrice était ferme, blanchâtre, ressemblant par certains côtés à une cicatrice d'électrocoagulation. Nous pouvions alors parler de guérison clinique, mais que montrait le contrôle histologique ?

Pratiquée systématiquement dans un but diagnostique, l'histologie était nécessaire pour affirmer la guérison, les biopsies devant être très profondes pour être valables. Notons en passant que cette biopsie de contrôle se heurtait parfois à un obstacle psychologique insurmontable, les malades la refusant pour des raisons diverses.

Au total, sur dix-huit cas guéris cliniquement, seuls quatre cas ont pu être confirmés par l'histologie, résultats peut-être médiocres, mais qui prouvent que la méthode n'est pas dénuée d'intérêt, des recherches ultérieures devant nous fixer sur sa valeur.

CONCLUSION

I. — Après avoir rappelé l'histoire de la thérapeutique anti-mitotique par la colchicine, un tableau des travaux antérieurs a été dressé, et la lecture de ces travaux montre combien il faut être circonspect dans l'appréciation des jugements de cette thérapeutique.

II. — Les nouveaux dérivés (Substance F, N-Désacétylthiocolchicine ou R 261) semblent avoir une toxicité moindre, tout en conservant une activité thérapeutique acceptable, ce qui présente un certain intérêt pour les dermatologistes qui emploient le traitement local. Mais les résultats sont discordants, et, après avoir étudié six cas d'épithéliomas baso-cellulaires traités par le R 261 en onguent, nous enregistrons, après des guérisons cliniques apparentes, des échecs affirmés par l'examen histologique.

III. — La pénétration est peut-être à mettre en cause, d'où l'étude du R 261 en solutions pénétrantes, sur la demande du Pr BASSET. Nous apportons vingt-six observations d'épithéliomas et de dermatoses précancéreuses traitées par cette méthode (onguents et solutions).

IV. — La toxicité de ce traitement est nulle.

Huit cas d'intolérance cutanée, empêchant la poursuite du traitement, ont été relevés, l'allergène étant peut-être l'excipient pénétrant.

Sur les dix-huit cas restants, après cicatrisation en une vingtaine de jours en moyenne, les contrôles histologiques n'ont montré que quatre guérisons certaines, la guérison clinique étant pourtant apparente dans tous les cas.

V. — Ces résultats médiocres, qui tiennent peut-être à l'imperfection de nos moyens actuels, ne doivent pas faire perdre de vue l'activité certaine de la colchicothérapie locale par voie transcutanée. Des travaux ultérieurs nous fixeront sur ce point.

Actuellement nous devons conserver notre confiance dans les thérapeutiques classiques : radiothérapie, curiethérapie, électrocoagulation, chirurgie.

Mais n'oublions pas l'appoint précieux que peut constituer cette méthode dans le traitement des épithéliomas trop étendus, ou inaccessibles aux thérapeutiques qui ont fait leurs preuves.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) AGOSTINI. — *Considérations sur l'effet de la colchicine dans les épithéliomas* (Arch. Ital. Derm. Sifil e Vener., vol. 27, fasc. 3, pp. 271-281).
- (2) AMOROSO et HAYES. — *Colchicine and tumour growth* (Nature, 16 novembre 1935, t. CXXXV, p. 266).
- (3) AUBRY (M^{lle}) et LECHAT. — *Effets produits par la N-Désacétylthiocolchicine (R 261) sur la glande hermaphrodite de Linnæ Stagnalis adulte* (La Presse Médicale, 15 avril 1957, n° 30, p. 700).
- (4) BASSET. — *Les excipients en dermatologie* (L'Hôpital, 1951, n° 595, pp. 40-42).
- (5) BASSET et MONFORT. — *Essais de traitement local des épithéliomas baso-cellulaires par un nouveau dérivé de la colchicine (R 261)* (Bull. Soc. Fr. de Der. et Syph., 10 février 1955, p. 53).
- (6) BASSET et MONFORT. — *Essais de traitement local des épithéliomas baso-cellulaires par un nouveau dérivé de la colchicine, le R 261. Note préliminaire* (Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syph., janvier-février 1955, n° 1, p. 53).
- (7) BASSET et MONFORT. — *La N-Désacétylthiocolchicine dans le traitement des épithéliomas cutanés* (La Semaine des Hôpitaux thérapeutiques, 1958, pp. 318-320).
- (8) BELLET. — *Le Colchicoside* (Annales Pharm. Franc., Paris 1952, 10, pp. 81-88, p. 211).
- (9) BERNARD (J.). — *Leucémie aigue. Essai de traitement par les injections intramédullaires de colchicine* (Le Sang., 1929, t. XIII, p. 434).
- (10) BERRES. — *Traitement d'une maladie de Bowen par la colchicine cytostatique sous contrôle histologique* (Arch. für Derm. und Syph., t. CIIIC, n° 6, 29 avril 1954, pp. 479-483).
- (11) BLANPIN (M^{lle}). — *Modification de l'intensité d'action pharmacodynamique par les substances mouillantes* (Produits Pharmaceutiques, vol. 13, n° 9, pp. 425-436).
- (12) BOURG et DUSTIN (P.). — *Le traitement des papillomes vulvaires par l'application locale de colchicine* (La Presse Méd. 53, 578, 1945).
- (13) BRODERSEN et CREMER. — *Six cas de condylomes acuminata traités par colchicine* (Deutsche Méd. Wochenschrift, septembre 1944, p. 494).
- (14) CHASSEUIL. — *Action de la colchicine sur un nævocarcinome* (Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syph., n° 4, juillet-octobre 1953, réunion Ouest et Sud-Ouest).

- (15) CHEVALLIER et COLIN. — *Vaste Epi Baso traité localement par la colchicine* (Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syph., séance du 11 avril 1946, p. 297).
- (16) CLEARINK. — *The effects of the Colchicine on normal and néoplastic tissues in mice* (J. of Path. and Bact., 1937, 44, p. 469).
- (17) COTTE. — *Le problème de l'excipient* (Labo-Pharma, n° 54, juin 1958, pp. 9-12).
- (18) COTTINI et RANDAZO. — *Emploi de la Demecolcine en Dermatologie* (Dermatologica, t. CX, n° 6, juin 1955, pp. 426-438).
- (19) COTTINI et RANDAZO. — *Sur le comportement cyto-histologique du tissu néoplasique cutané traité par la Substance F de Reichstein* (Dermatologia, Naples, t. VII, n° 2, février 1956, pp. 38-39).
- (20) DEGOS. — *Dermatologie*, Flammarion, éditeur, p. 883 a.
- (21) DIXON et MALDEN. — *J. of Physiology*, 37, p. 50, 1908.
- (22) DUPERRAT et MONFORT. — *La colchicine en dermatologie* (Entretiens de Bichat, 1954, p. 129).
- (23) DUSTIN. — *Contribution à l'étude des poisons caryoclasiques sur les tumeurs animales : action de la colchicine sur le sarcome greffé, type Crocker, de la Souris* (Bull. Acad. Royale de Méd. de Belgique, 1934, 14, pp. 487-502).
- (24) DUSTIN. — *L'action de la colchicine sur les tumeurs malignes* (Leuvenhœk Ver, 4^e conf., juin 1935, p. 7).
- (25) DUSTIN. — *La colchicine, réactif de l'imminence caryocinétique* (Arch. Port. des Sciences Biol., V, 38, 1936).
- (26) DUSTIN, HAVAS, LITS. — *Action de la colchicine sur les divisions cellulaires chez les végétaux* (C. R. Assoc. des Anat. 32^e réunion, Marseille, 1937, p. 177).
- (27) DUSTIN. — *Action de la colchicine et des arsenicaux sur la mitose* (C. R. Assoc. des Anat., 33^e réunion, Bâle, 1938, I, p. 205).
- (28) DUSTIN. — *Colchicine et cancer* (Gazette des Hôpitaux, 21 mai 1938).
- (29) DUSTIN (P.). — *L'action des poisons mitotiques sur la formation normale et pathologique des cellules sanguines* (Le Sang, t. XXI, n° 4, 1950).
- (30) FERRARY. — *Étude comparée de l'activité stathmocinétique de la colchicine et de la thiocolchicine* (La Sem. des Hôp., n° 31, 3, 22 mai 1955, p. 1809).
- (31) FISCHER. — *Traitement local des cancers superficiels et des précancers de la peau par des pommades cyostatiques* (Dermatologica, 112, avril-juin 1956, pp. 426-435).
- (32) FUEHNER et REHBEIN. — (Arch. f. exp. Path. und Pharmak. 79, 1915).
- (33) GATTEFOSSE. — *La notion de l'excipient pour pommades* (Labo-Pharma, n° 54, juin 1958, pp. 13-16).
- (34) GAVRILOV. — *Action des faibles solutions de colchicine sur les fibroblastes* (Le Sang, 1939, p. 319).
- (35) GENDRE. — *Action de la N-Désacétylthiocolchicine dans la thérapeutique anticancéreuse et antihémopathique maligne* (Thèse, Paris, 1955).
- (36) GIRL. — *Karyolytic factors in serum of rats injected with colchicin* (Nature, London, 165, June 1950).
- (37) GOLDBERG et COLE. — *Toxicity of colchicin in mice and effets on mouse sarcoma* (Cancer, 3, January 1950, p. 124).
- (38) DE GRACIANSKY et LECLERCQ. — *Les excipients modernes* (Revue du praticien, t. VII, n° 9, 21 mars 1957, pp. 915-929).
- (39) DE GRACIANSKY et GRUPPER. — *Résultats immédiats du traitement par un nouveau dérivé de la colchicine dans un mycosis fongoïde à forme tumorale et ulcéreuse* (Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., t. LXI, n° 5, novembre-décembre 1954, p. 491).

- (40) DE GRACIANSKY et GRUPPER. — *Essai de traitement local des épithéliomas cutanés (baso-cellulaire), par la N-Désacétylthiocolchicine* (Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., t. LXII, n° 1, janvier-février 1955, p. 54).
- (41) DE GRACIANSKY et GRUPPER. — *Essai clinique des effets antimitotiques de la N-Désacétylthiocolchicine en dermatologie* (Colloque du Pr Charpy, Marseille 1956, Masson et Cie éditeurs, 1957).
- (42) GUICHARD, BRETTE et PHILIPPE. — *Le Sang*, 1946, p. 247.
- (43) HAVAS. — *Action de la colchicine sur le phytocarcinome de la tomate* (Bul. de l'Assoc. Fr. pour l'étude du Cancer, 26, 635, 1937).
- (44) HAVAS. — *Nature*, 1937, t. CXXXIX, p. 371.
- (45) HEEP. — *Applications de la colchicine sur les épithéliomas superficiels* (Deutsche Med. Wochenschrift, t. LXXIV, 12 août 1949, p. 971).
- (46) HIRSCH. — *Augmentation d'action de la colchicine dans le traitement des cancers cutanés par l'adjonction de bulbocapnine* (Dermatologische Wochenschrift, 123, n° 17, 1951).
- (47) HUANT. — *La N-Désacétylthiocolchicine. Étude clinique et premiers résultats thérapeutiques* (Thérapie, 1955, t. X-III, p. 448).
- (48) HUANT. — *La N-Désacétylthiocolchicine en thérapeutique anti-tumorale* (Gazette des Hôpitaux, 31 mars 1955).
- (49) HUGUENIN, TRUHAUT et SARACINO. — *Premiers résultats de l'utilisation en chimiothérapie anticancéreuse d'un dérivé de la colchicine, la N-Désacétylthiocolchicine* (Bul. Assoc. Fr. pour l'étude du Cancer, 1955, t. XLII, n° 3, p. 308).
- (50) ISCH-WALL. — *Quatre cas de maladie de Hodgkin traités par la colchicine* (Le Sang, 23, p. 689-93, 1952).
- (51) JACKSON. — *The histological findings in normal skin and multiple superficial basal cell carcinoma treated with an ointment containing demecolcine* (Dermatologica, t. CXIX, n° 1, juillet 1959, pp. 20-30).
- (52) JACOBJ. — *Arch. f. Exp. Path. und. Pharm.*, 1890.
- (53) JEQUIER, BRANCENI, PETERFLAVI et MULLER. — *La N-Désacétylthiocolchicine, étude expérimentale et propriétés antimitotiques* (Arch. Intern. de Pharmac. et de Thérap., 1956, t. CVII, n° 2, p. 250).
- (54) KOBOZIEFF. (M^{me}). — *Troubles de la cinèse dans la racine de l'Allium Cepa sous l'influence de la colchicine* (C. R. Soc. de Biol., t. CXXV, 21, 1937).
- (55) LABORDE et HOUDE. — *Le Colchique et la Colchicine* (Steinheil éditeur, Paris, 1887).
- (56) LAYANI, ASCHKENAZY, MOUZON. — *Intoxication aiguë par la colchicine. Importantes altérations de la leucopie* (Bul. Med. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1947, n° 1-2, p. 10).
- (57) LENEGRE et SOULIE. — *De l'action de la colchicine sur certaines tumeurs ganglionnaires* (Bul. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris, 58, 402-4, 1942).
- (58) LETTRE. — *Some investigations on cell behavior under various conditions* (Cancer Research, 1952, 12, pp. 847-860).
- (59) LEVINE. — *Mitotic response in human cancer to colchicin* (Proceed. Soc. Exp. Biol. and Med., 65, 54, march 1947).
- (60) LEVINE. — *A preliminary report on plants treated with the carcinogenic agents of animals* (Bul. Torrey Bot. Club, t. LXI, 103, 1934).
- (61) LEVINE. — *Affects of colchicin and X-rays in relation to affect of cancerous tissues* (Cancer Research, 1949, 5, p. 197).
- (62) LEVINE. — *Colchicin effects on cell divisions in human cancer animal and plant tissues* (Ann. New-York Acad. Sciences, 23 march 1951).
- (63) LITS. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, t. CXV, p. 1421.
- (64) LITS. — *Recherches sur les réactions cellulaires et lésions provoquées par la colchicine* (Arch. Intern. de Méd. Exp., 1936, t. II, p. 811).

- (65) LITS, KIRSCHBAUM et STRONG. — *Action of colchicin on a transplanted malignant lymphoid neoplasm in mice of the C3H strain* (Am. Journal of Cancer, 1938, 34, pp. 196-213).
- (66) LUDFORD. — *L'action des substances toxiques sur la division des cellules normales et malignes in vivo et in vitro* (Arch. f. exp. Zelleforsch, t. XVIII, 411, 1936).
- (67) LUDFORD. — *Factors determining action of colchicin on tumour growth* (Brit. Journal of Cancer, 2 march 1948).
- (68) LUDFORD. — *Colchicine in experimental chemotherapy of cancer* (Journal Nat. Cancer Inst., 1948, 6, pp. 89-101).
- (69) MALLET et LE CAMUS. — *Poisons caryoclasiques et radiothérapie dans le traitement du cancer* (Presse Méd., 1944, 52, p. 230).
- (70) MARILIER. — *Les excipients pénétrants en thérapeutique dermatologique superficielle* (Labo-Pharma, n° 58, p. 27).
- (71) MOESCHLIN, MEYER, LITCHMANN. — *Emploi d'un nouvel alcaloïde du colchique la demecolcine Ciba comme cytostatique dans les leucémies myéloïdes* (Schweiz. Méd. Wochschr., 1943, 41, p. 990).
- (72) NELSON. — *Effect of locally injected colchicin on a cutaneous carcinoma* (Arch. of Derm. and Syph., t. LXIII, n° 4, avril 1951, pp. 440-442).
- (73) NELSON. — *Expérimental treatment of Verruga Vulgaris with locally injected colchicine* (Am. J., Investig., 1951, 16-111).
- (74) PEYRON, LAFFAY, KOBOZIEFF. — *Sur la régression de la tumeur de Schöpe du Lapin sous l'action de la colchicine* (Bull. Assoc. Fr. pour l'Étude du Cancer, 25, p. 874, 1936).
- (75) PEYRON, POUMEAU-DELILLE et LAFFAY. — *La tumeur de Schöpe du Lapin et sa stérilisation par la colchicine* (Bull. Assoc. Fr. pour l'Étude du Cancer, 26, p. 625, 1937).
- (76) PEYRON. — *Colchicine et tumeurs malignes* (La Sphère Médicale, t. I, p. 8, 1938).
- (77) PEYRON, CAUSSE, LAFFAY. — *La colchicine et son action sur les tumeurs*. (Arch. Hospital., mai 1944).
- (78) PROCHAKI. — *Action de la colchicine et de la podophylline à la lumière des observations de l'auteur* (Przeg. Derm., t. XXXVII, septembre-décembre 1950).
- (79) RADAELI. — *Azione della colchicina sugli epitelomi cutanei superficiali* (Giorn. Ital. di Derm. e Syph., n° 6, 1948, pp. 598-609).
- (80) RICHARD. — *Étude de la N-Désacétylthiocolchicine dans le traitement des néoplasies malignes et particulièrement des leucémies myéloïdes* (Thèse, Paris, 1958).
- (81) RUDLOFF et MASSELIN. — *Action remarquable de la colchicine in situ sur un épithélioma cutané* (Bull. Soc. Fr. de Der., septembre 1954).
- (82) SANTAVY, REICHSTEIN. — *Helv. Chim. Acta*. 1950, 33, p. 1606.
- (83) SANTAVY, LANG et MALINSKY. — *Activité mitotique et toxicité des substances nouvelles isolées du Colchicum Autumnale* (Arch. Intern. Pharmacodyn., 84, 1^{er} décembre 1950).
- (84) SANTOIANNI. — *Rilievi clinici sul trattamento degli epitelomi cutanei con colcemid pomata* (Dermatologia, t. VII, juillet 1956, pp. 201-203).
- (85) SAVEL. — *Facteurs physico-chimiques de la pénétration transcutanée des excipients et des médicaments* (L'Œuest Médical, n° 24, 25 décembre 1958, pp. 783-792).
- (86) SEED, SLAUGHTER et LIMARZI. — *Effect of colchicine on human carcinoma* (Surgery, 1940, 7, p. 696).
- (87) SENTAIN. — Thèse, Montpellier, 1941.
- (88) SENTAIN. — *Sensibilités différentes à l'action de la colchicine* (C. R. Soc. Biol., 139, 1945, pp. 632-633).

- (89) SENTEIN. — *Effets de la colchicine sur la prolifération cellulaire selon des travaux récents* (Sem. des Hôp., Paris, 24 janvier 1948, pp. 21-24).
- (90) SENTEIN. — *Action de la N-Désacétylthiocolchicine sur la mitose dans l'œuf en segmentation, la larve et la spermatogénèse de Triturus Helvetius* (C. R. Soc. Biol. Communication faite à la Société Biologique de Montpellier).
- (91) TELLO et FERRARIS (Cordoba, Argentine). — *Traitement des épithéliomas de l'hydroarcanicisme chronique par la Démécolcine* (Dermatologica, t. CXII, n° 3, mars 1956, pp. 230-236).
- (93) THIERS et RACOUCHOT. — *Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syph.* (filiale lyonnaise), réunion du 25 janvier 1946.
- (94) TRUHAUT, DEYSSON, FOURNEAU. — *Étude comparée de l'action mitoclasique et de la toxicité de divers dérivés aminés de la colchicine et de la désacétylcolchicine* (C. R. Acad. Sc., 241, séance du 14 décembre 1955, p. 1889).
- (95) TRUHAUT et SARACINO. — *Place de la N-Désacétylthiocolchicine dans la chimiothérapie antitumorale* (Acta contra Cancrum, symposium sur la chimiothérapie du cancer, juin 1955).
- (96) TRUHAUT et SARACINO. — *Action de la N-Désacétylthiocolchicine sur les tumeurs malignes et particulièrement sur les leucémies myéloïdes* (Presse Méd., 9 janvier 1955).
- (97) VALETTE. — *Le pouvoir de pénétration à travers la peau des excipients et véhicules utilisés en dermatologie et en cosmétologie* (Labo-Pharma, n° 57, octobre 1958).
- (98) VELLUZ et MULLER. — *La Thiocolchicine* (Bull. Soc. Chimique de France, 1954, p. 755).
- (99) VELLUZ et MULLER. — *Thiocolchicine et dérivés* (Bull. Soc. Chimique de France, 1955, p. 194, p. 198, et p. 1452).
- (100) VERMEL et KRAMORENKO. — *Première expérience du traitement du cancer cutané par l'Omaïne* (Cahiers de Médecine Soviétique, t. III, n° 3, novembre 1956, pp. 243-249).
- (101) WIEDMANN. — *Über die externe Anwendung von Colchicin in der Dermatologie* (Dermatologische Wochenschrift, 1954, t. CXXIX, n° 10, pp. 233-240).

Traitement local
des épithéliomas baso-cellulaires
et des dermatoses précancéreuses
par la n-désacetylthiocolchicine
en vecteurs pénétrants

Vu :

*Le Président du Jury
de thèse,*

Vu :

*Le Doyen de la Faculté de médecine
de Paris,*

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'académie de Paris,
Le Vice-Président du Conseil de l'université de Paris,*

